

40

fenin
ANIVERSARIO
1977 - 2017

Biomateriales: pasado, presente y futuro



María Vallet-Regi

Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid y Hospital Universitario 12 de Octubre
CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

Biomateriales

Hoy en día el prefijo *bio* delante de la palabra materiales ha dado lugar a la incursión de la biología en campos tan destacados como el de la ingeniería, alimentación y salud. Los biomateriales se enmarcan dentro de la ingeniería biomédica y aglutinan conocimientos del mundo de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina. La evolución de la medicina ha pasado de la *intuición* a la *evidencia* y ahora está dando el salto a la *predicción* con la utilización de datos informáticos de historiales clínicos, con lo que se quiere llegar a una *medicina personalizada*, por lo que se requieren conocimientos de las matemáticas. La de los biomateriales en los últimos 70 años ha sido también espectacular. Se ha pasado de utilizar materiales inertes para *sustitución* de tejidos vivos, al diseño de materiales bioactivos y biodegradables para *reparación* de los mismos, que han desembocado en la tercera generación de biomateriales donde el objetivo es su *regeneración*. En esta evolución, muy rápida en el tiempo, han cambiado muchos conceptos. El salto cualitativo en la concepción que implica pasar de *sustituir* a *reparar* ha sido ya superado con la idea de *regenerar*. Los biomateriales de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo biológico, los de tercera generación, por el contrario,

La ingeniería de tejidos es el gran reto del siglo XXI y con ella se quiere realizar una auténtica medicina regenerativa

ción adecuada de las superficies libres de dichos biomateriales para facilitar la adherencia, proliferación y diferenciación celular en condiciones óptimas. Así como los de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo biológico, los de tercera están diseñados teniendo en cuenta que van a estar en contacto con tejidos vivos y con ellos se busca dar soporte a las células para que ellas desarrollen el trabajo de regeneración. La ingeniería de tejidos es el gran reto del siglo XXI y con ella se quiere realizar una auténtica medicina regenerativa. Se sustenta en tres pilares fundamentales, las *células*, las *señales* y los *andamios* (*scaffolds* en literatura inglesa). Los andamios se fabrican con biomateriales y deben aportar un soporte mecánico biocompatible, que no induzca a una respuesta tisular adversa y que pueda sostener temporalmente carga mecánica sobre el tejido a añadir. También debe tener una tasa de degradación apropiada, equivalente a la del proceso de regeneración del tejido, una porosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro apropiada, que promueva la invasión celular y del tejido, permitir el tráfico de metabolitos y poseer una elevada área superficial para el anclaje celular. Por supuesto debe propiciar el reconocimiento biológico, de tal forma que dé soporte y promueva adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular. Y no hay que olvidar que debe constituir un nicho adecuado para el desarrollo de tejido vivo, que permita secuestrar y liberar factores morfogenéticos.

Para fabricar un tejido nuevo se están empezando a utilizar andamios ya existentes procedentes de órganos donados por otro paciente. Las células de ese órgano se eliminan y el andamio biológico queda totalmente descelerularizado. Sobre él se siembran las células del paciente al que se quiere regenerar un tejido u órgano como corazón, hígado, pulmón o riñón. De esta forma se pueden fabricar órganos personalizados, donde ya no se empleen biomateriales artificiales porque el andamio es totalmente biológico y no debería ser rechazado por el sistema inmunológico.

La ingeniería tisular está íntimamente relacionada con las aplicaciones de reparar o reemplazar parcial o totalmente tejidos y va avanzando con paso lento pero constante. Es un tema candente en investigación de biomateriales y medicina regenerativa y se especula que a partir de 2020 su uso en clínica será posible con lo que pacientes con lesiones deportivas y de accidentes en general, así como determinados enfermos sin olvidar a las personas mayores serán los grandes beneficiados de estos avances.

Tendencias de biomateriales

Por sistemas biológicos se entienden moléculas de naturaleza bioquímica, tales como células, tejidos, órganos y fluidos corporales, que están en íntimo contacto con los biomateriales, que se utilizan en medicina para sustituir, reparar o regenerar tejidos humanos o animales. Las especialidades médicas y farmacológicas incluyen la cirugía reparadora y plástica, la medicina regenerativa, la administración de fármacos y la diálisis, entre otros. Y en todo este conjunto no deben olvidarse los dispositivos de diagnóstico y pronóstico clínico en base a sensores o material biológico como el análisis genético y molecular en base a marcadores.

Las tendencias actuales en biomateriales se centran fundamentalmente en *matrices para medicina regenerativa*, que deben ser biocompatibles y funcionales y capaces de promover regeneración celular de forma diferenciada para cada aplicación, *sistemas de liberación controlada*, tales como gelificación o encapsulación de moléculas o células con actividad terapéutica incluido el uso de micro y nanopartículas, *sistemas de cultivo y validación*, donde se incluyen los soportes para cultivo celular o tisular en la fabricación de material de ingeniería de tejidos, *producción de ortobiológicos*, esto es, sistemas bacterianos modificados genéticamente para la producción y ensamblaje de unidades polipeptídicas que se repiten y producen materiales de origen biológico, *superficies bifuncionales*, esto es, materiales modificados para albergar componente biológico, como por ejemplo sangre y enzimas, sin contaminar órganos artificiales y dispositivos de diagnóstico, y por último *aplicaciones biónicas*, es decir, los implantes de materiales tradicionales, bien mejorados o fabricados con nuevos diseños y materiales.

Prefijo 'nano' en biomateriales

La irrupción de la *nanociencia* y la *nanotecnología* como áreas emergentes de enorme interés en investigación se están desarrollando de forma espectacular.

La nanotecnología no sólo es una línea de investigación con un gran porvenir, sino que ha comenzado a proporcionar sus primeras aplicaciones comerciales.

Los avances en la preparación de nanosistemas con aplicaciones en el campo de la medicina han dado lugar a nuevos retos en el diseño de materiales inteligentes capaces de responder a nuevas exigencias clínicas, y varios tipos de nanopartículas cerámicas tienen un papel importante en este contexto.

Una preocupación de la medicina es poder administrar al paciente agentes terapéuticos por una ruta fisiológicamente más aceptable. En muchos casos, las dosis de medicamentos son excesivamente elevadas, pero se recetan así para garantizar que llegue la dosis mínima adecuada a la zona que los necesita. Pero la mayor parte, en realidad casi toda la dosis suministrada al paciente, actúa por todo el organismo, afectando a zonas en las que no debería actuar. Por tanto, en muchos casos son necesarias grandes dosis porque en el camino se va liberando el fármaco, de

Los avances en la preparación de nanosistemas con aplicaciones en el campo de la medicina han dado lugar a nuevos retos en el diseño de materiales inteligentes capaces de responder a nuevas exigencias clínicas

forma no específica, donde no hace falta. Este problema se agrava en las enfermedades oncológicas, donde la relación riesgo-beneficio asociado con la quimioterapia a menudo hace difícil tomar una decisión acertada, como consecuencia de la citotoxicidad de los fármacos a emplear. En general se acepta que la absorción del fármaco por el organismo se ve favorecida por su menor tamaño y el del material de recubrimiento o envoltorio utilizado. Por lo que una liberación local e inteligente del fármaco sería definitiva para resolver problemas de este tipo.

Dotar de multifuncionalidad a nano-micro-partículas es la mayor riqueza de muchas de ellas, como las mesoporosas de sílice. Entre distintas funciones que pueden hacerse simultáneamente se puede destacar: La carga y posterior liberación de diversos fármacos, el anclaje de biomoléculas tales como proteínas, agentes de vectorización o ácidos nucleicos a la superficie exterior de la partícula, el anclarse de moléculas fluorescentes o complejos activos de resonancia magnética por imagen (RMI) para su seguimiento óptico, incluirles nanopartículas magnéticas, recubrirlas con diversos materiales, como diversos polímeros y algunos metales como el oro.

Los futuros desarrollos en biomateriales necesitarán de todas las escalas de tamaño: *PICO*, *NANO*, *MICRO* Y *MACRO*, y la biología celular y molecular aportarán las soluciones a los problemas médicos.